Aus der Universitäts-Kinderklinik Bern (Jennerspital)
Direktor: Prof. Dr. E. Glanzmann

FAMILIAERE THROMBOPENIE BEIM SAEUGLING UND KLEINKIND

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Carmen Helga Weihmann

aus Mexico

ARNAUD DRUCK BERN 1956

Aus der Universitäts-Kinderklinik Bern (Jennerspital)
Direktor: Prof. Dr. E. Glanzmann

FAMILIAERE THROMBOPENIE BEIM SAEUGLING UND KLEINKIND

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Bern

vorgelegt von

Carmen Helga Weihmann

aus Mexico

ARNAUD DRUCK BERN 1956

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von der Medizinischen Fakultät auf Antrag des Herrn Prof. Dr. E. Glanzmann zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 17. Dezember 1955

Der Dekan der Medizinischen Fakultät:

Prof. Dr. W. Wilbrandt

I. UEBERSICHT

Das typische Bild der essentiellen Thrombopenie ist charakterisiert durch: eine starke Verminderung oder gar ein vollständiges Fehlen der Plättchen, eine verlängerte Blutungszeit, eine normale Gerinnungszeit und eine abnorme Retraktilität des Gerinnsels. Gefässfaktoren (Quick), humorale und konstitutionelle Bedingungen wären auch noch zu berücksichtigen (Burgstedt). Bei der thrombopenischen Purpura des Neugeborenen kann die Blutungszeit normal und die Gerinnungszeit verzögert sein, die Rumpel-Leedesche Kapillarprüfung braucht nicht unbedingt positiv auszufallen. Nach Macfarlan kommt es nicht nur allein zufolge der niedrigen Thrombozytenwerte zu Blutungen, sondern auch weil die Kontraktion der geschädigten Kapillaren ausbleibt. Trotz einer genügenden Menge an Thrombozyten kann die Gerinnung unvollkommen sein, wenn die Plättchen qualitativ und dadurch auch funktionell unzureichend sind. Es fehlt an der nötigen Quantität von Retraktozym für eine normale Retraktilität des Blutkuchens und für eine ausreichende Abdichtung des Kapillardefektes. Dadurch wird die Tendenz zu Nachblutungen begünstigt. Für das Ausmass der klinischen Symptome ist nicht nur die Thrombozytenpenie als solche, sondern auch die funktionelle Insuffizienz der Plättchen ausschlaggebend (Alejander, Landwehr), (Wintrobe). Die hereditäre haemorrhagische Diathese beruht meistens auf einer funktionellen Insuffizienz der Plättchen und erst bei schweren Fällen (Burgstedt) oder bei chronischem Verlauf (Heinild, Lindgren) entsteht eine Verminderung der Thrombozyten und wäre dann als eine thrombasthenische Thrombopenie (Hirsch) zu bezeichnen. Das familiäre Auftreten einer essentiellen Thrombopenie, oder einer Thrombasthenie gemeinsam mit einer Thrombopenie sind mehrfach beschrieben worden (Catel, Dilthey, Apitz), bzw. (Hirsch, Dameshek), (Wintrobe, Haurahn, Thomas).

In einigen Fällen von kongenitaler thrombopenischer Purpura ist auffallend, dass bei der Mutter eine Thrombopenie festgestellt wurde, häufig ohne das Auftreten klinischer Symptome (Waltner, Leschke, Guttfreund).

Nach Apitz sind der Morbus maculosus Werlhofii und die Thrombasthenie Glanzmann zwei verschiedene Aeusserungsformen von einem gleichen Grundleiden. Es wird erwogen, ob die idiopathische Thrombopenie als ein Syndrom und nicht als eine selbständige Krankheit aufzufassen wäre (Harrington), (Heinild, Lindgren). Die akute Form der essentiellen Thrombopenie heilt beim Kinde in einigen Monaten ab, die chronische Form hat intermittierenden Charakter mit symptomfreien Intervallen, oder mit haemorrhagischen Erscheinungen und niedrigen Thrombozytenwerten (Hirsch, Dameshek), und Rückfälle scheinen oft nach einem Infekt aufzutreten (Heinid, Lindgren).

Verschiedene Theorien sind bezüglich der Pathogenese einer Thrombopenie aufgestellt worden:

1. Vermehrter Plättchenzerfall:

   a) Eine zu grosse Zahl von Plättchen wird in der Milz zerstört (Kaznelson).
   b) Es besteht eine erhöhte Phagozytose in der Milz (Flemming, Kissmeyer-Nielsen).
   c) Es käme auch eine Vermehrung der Thrombolyse, eines thrombozytopenischen Faktors, oder heparinähnlicher Substanzen des Blutes in Betracht. (Harrington), (Allen).

2. Verminderte Plättchenbildung:

   a) In der Milz wird eine Substanz gebildet, welche die Aktivität der Megakaryozyten als Thrombozytenbildner hemmt. Obwohl sie im Knochenmark aufs Vielfache der Norm vermehrt sein können, produziert nur ein geringer Teil von ihnen Thrombozyten (Harrington), (Frank), (Flemming, Kissmeyer-Nielsen).

3. Verstärkter Plättchenbedarf:

   a) Vielleicht ist das Erste ein Defekt der Kapillarwände, der eventuell durch ein toxisches Agens entstand und, um ihn zu schliessen, erweist sich die geringe Menge an Thrombozyten als unzureichend (Horányi), (Johnson), (Rozynek), (Quick, Shanberge, Stefanini).
   b) Die Thrombozytopenie könnte durch einen immunologischen Mechanismus ausgelöst werden, wobei noch eine Schädigung der Kapillarwände vorausginge (Evans), (Madison).

II. ESSENTIELLE THROMBOPENIE ALS FAMILIAERE HAEMORRHAGISCHE DIATHESE BEI 3 MAENNLICHEN KLEINKINDERN

1. FALL

a) Krankengeschichte

Peter J., geboren 19. Juni 1953, eingewiesen am 24. November 1953.

Anamnese nach Angaben der Mutter:

Die Schwangerschaft verlief normal, ohne Krankheiten der Mutter.

Geburt: rechtzeitig, normal verlaufen.
Geburtsgesicht 3500 gr.

Ernährung: Muttermilch in den ersten 3 Monaten, anschliessend Pelargon, dann Haferschleim mit Milch; Gemüse ab 4. Monat. Keine Ernährungsschwierigkeiten.

Jetzige Ernährung:
morgens: Phosphatine;
mittags: Galactina II;
nachmittags: Haferkochung mit Milch;
nachts: Mehlschoppen.

Entwicklung: Das Kind sitzt noch nicht, hat noch keine Zähnchen. Es lächelte mit 4 Wochen; Kopfheben aus Rückenlage mit 4 Monaten.

Frühere Krankheiten: Mit 3 Monaten bekam das Kind einen fieberhaften Durchfall, der mit Arabonkorrektur behoben wurde. Anschliessend war es im Bezirksspital 12 Tage, wo es mit Varizellen infiziert wurde, die es dann zu Hause durchmachte. Der Patient war ins Bezirksspital eingewiesen worden, um das Blutungsübel aufzuklären; der Bescheid lautete, er habe zu wenig Blutplättchen, und es handle sich um eine Thrombopenie, anamnestisch wahrscheinlich um eine essentielle.
Im Alter von 5 Monaten wurde der Patient wegen einer Rhinopharyngitis durch den Hausarzt ins Jennerspital eingewiesen.

Familienanamnese: Die Eltern sind gesund. Keine Geschwister. Unter den Verwandten wurden als "Bluter" angegeben: 2 männliche Kinder einer Schwester der Mutter, und 2 Brüder der Mutter. Der eine Onkel des Patienten starb im Alter von 2 Jahren an Masern, der andere mit 2 1/2 Jahren an den Folgen eines Unfalles. (Tab. I gibt den Stammbaum des Patienten wieder).

Jetziges Leiden: Die Mutter bemerkte beim Kind, als es 3 bis 4 Wochen alt war, 3 mal Blut im Stuhl. (Das Gleiche war beim Vetter beobachtet worden.) Mit 2 Monaten traten an den Beinchen Petechien auf, weshalb das Kind ins Bezirksspital eingewiesen wurde. Noch zweimal zeigten sich Schübe von petechialen Blutungen, davon einmal am Halse. Zwischendurch verschwanden diese Blutungen. Ungefähr am 16. November erschienen neue Petechien im Gesicht und am rechten Handgelenk.

Es fand sich nie Blut im Urin, noch wurde Blut erbrochen, es traten auch keine grösseren Blutsuffusionen und keine Schleimhautblutungen in der Mundhöhle auf.

Status praesens: 5 Monate alter, kräftiger Säugling, in gutem Allgemein- und Ernährungszustand.
Er ist munter, hebt von der liegenden Lage den Kopf.
Bewusstsein klar, er lächelt und ist vergnügt.

Körpergewicht	6840 gr. (Soll 6700 gr.)
Körperlänge	67 cm (Soll 66 cm)
Kopfumfang	42 cm
Brustumfang	44 cm
Bauchumfang	45 cm
Umfang li Handgelenk	11 cm

Haut: Zwischen den Narben der Varizellen sind überall zahlreiche Petechien vorhanden, besonders dicht sind sie vor allem in der Haut von Stirn, behaartem Kopf, Hals, Gesäss und Extremitäten. Nahe der Inguinalgegend findet sich am Abdomen ein 1 cm mal 0,5 cm grosser Blutfleck. Am behaarten Kopf und an den Wangen zeigt sich eine beginnende Dermatitis seborrhoides, z.T. ekzematisch. Keine Cyanose. Unterhautfettgewebe reichlich entwickelt; Turgor und Elastizität gut.

Haare: spärlich. An der behaarten Kopfhaut sind die Effloreszenzen gut abgrenzbar, von der Grösse eines Fünfrappenstückes bis zu der Grösse eines Fünffrankenstückes.

Nägel: unauffällig.

Temperatur: subfebril.

Lymphdrüsen: nicht vergrössert.

Schilddrüse: innerhalb der Norm.

Herz: nicht vergrössert. Aktion kräftig. Töne rein und laut. Keine pathologischen Geräusche. Puls regelmässig und gleichmässig.

Lungen: inspektorisch symmetrische Atembewegungen. Perkutorisch keine Dämpfung. Auskultatorisch Vesikuläratmen.

Abdomen: weich, keine Druckdolenz, keine palpable Resistenz. Nabel und Bruchpforten zeigen keine abnormen Veränderungen.

Leber und Milz: nicht palpabel.

Nierenlogen: frei.

Urin: Spuren Eiweiss, wenig Blutschatten, frische Erythrozyten.

Stuhl: Benzidin neg.

Es besteht eine Rhinipharyngitis, weshalb die Aufnahme ins Spital erfolgt.

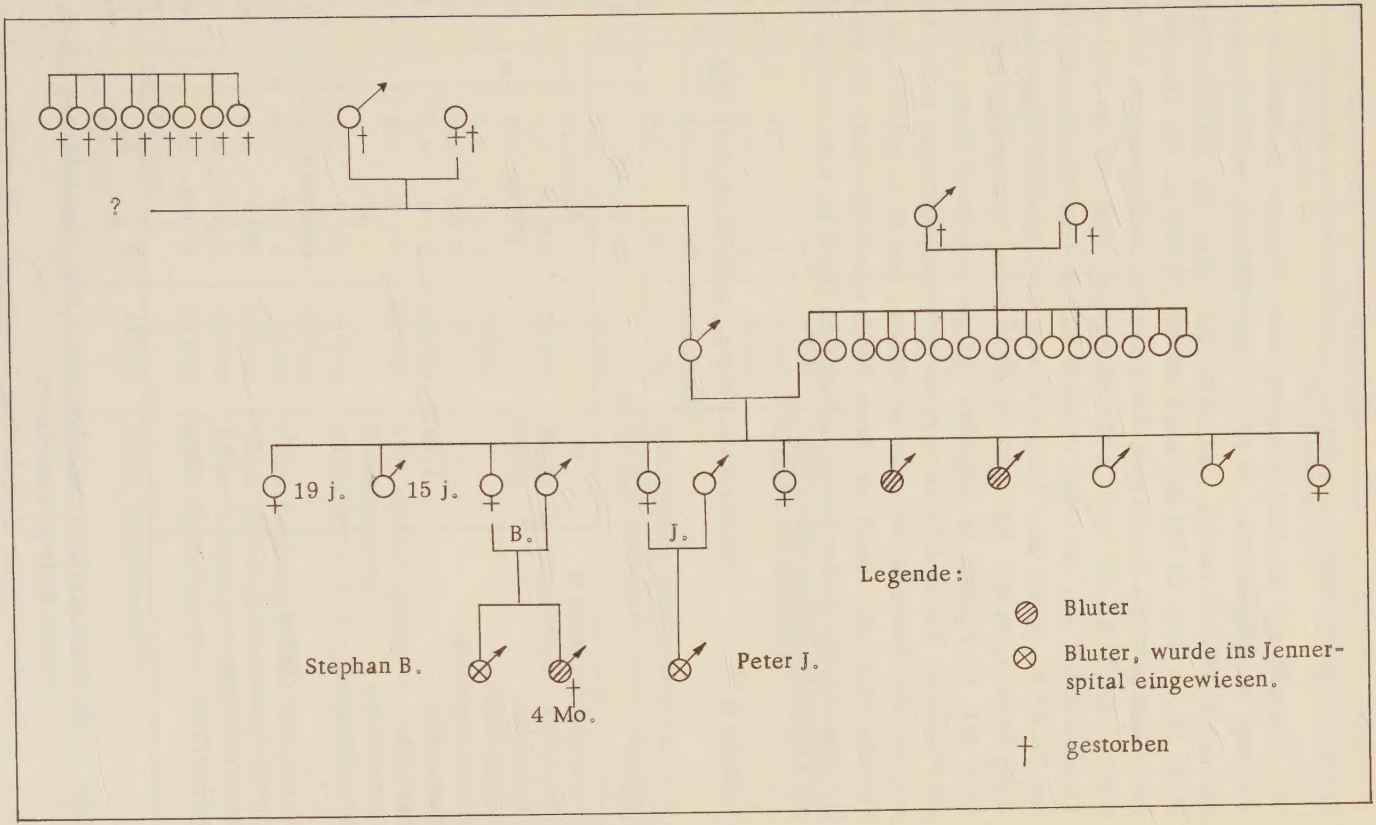
Bezüglich der Blutstaten wird auf die Tabellen II und III verwiesen.

b) Verlauf der Krankheit und Behandlung

Die beim Eintritt des Kindes bestehende Rhinopharyngitis wurde bis zum 1.XII.53 behoben, desgleichen wurde die ekzematisierte seborrhoische Dermatitis erfolgreich behandelt. Therapeutisch erhielt der Patient: Zinksulfatsalbe, indifferente 6 % Borsalbe. Naphthalensalbe, Penicillin, Streptomycin, weiterhin Arovit,

TABELLE I

Stammbaum von Peter J., geboren 19. Juni 1953
und Stephan B., geboren 26. Januar 1952



Protovil, Rutorbin und Folbal. Cortison wurde vom 25.XI.53 bis zum 8.I.54, 2 mal 1 Tablette à 25 mg verabreicht. Als die typischen Veränderungen, wie Vollmondgesicht und grosses Abdomen auftraten, wurde das Cortison abgesetzt.

Mit Rücksicht auf die Hauterkrankung wurde diätetisch Eledon verabreicht. Nach 4 kleinen Bluttransfusionen, zu 40 ccm (am 27.XI.53), zu 50 ccm (am 29.XI.53) und zu je 40 ccm (am 16. und 17.XII.53), stieg die Thrombozytenzahl vom 26.XI.53 bis zum 18.XII.53, von 8'200 auf 171'000 an. Die Thrombozytenwerte fielen dann plötzlich ab, um nach 2 weiteren Bluttransfusionen von 20 und 40 ccm, (am 21. und 23.XII.53) auf 16'900 zu steigen. (Tab. III und IV). Während der Transfusionszeit war die Milz deutlich fühlbar. Die Benzidinprobe fiel einmal, am 28.XII.53 positiv aus. Am 6.I.54 wies der Urinbefund einige Leukozyten und wenig Erythrozyten auf. Am 1.XII.53 trat in der re. Leistenbeuge ein kleiner Blutfleck auf. Im Verlaufe der folgenden 17 Tage verschwand dieser, so wie die übrigen Petechien. Am 26.I.54 traten erneut petechiale Blutungen an den Körperfalten auf, und die Thrombozyten waren auf 50 ccm, (am 26.I. und 29.I.54) stiegen die Thrombozytenwerte erneut an. Bevor jedoch eine zweite Serie von Bluttransfusionen abgeschlossen werden konnte, nahmen die Eltern das Kind aus dem Spital. Das Allgemeinbefinden war immer gut.

TABELLE II Blutstatus von Peter J., geboren 19. Juni 1953
Blutgruppe 0, Rh +

Datum	24.11.53	30.11.53	8. 1.54
Haemoglobin (Sahli) %	78	80	87
Färbeindex	1,08	0,98	0,96
Leukozyten	13'300	6'600	6'200
Neutro-Stabk.	1	0	1,5
Neutro-Segmentk.	14	50	38
Eosinophile	1,45	6	0,5
Basophile	0	2	0
Lymphozyten	64,5	38	59
Monozyten	6	3	1
		mehrmals	
Blutungszeit (Duke)	9'	15'	6'20"
Gerinnungszeit	7'	6'15"	7'30"
Prothrombinzeit	22"	20"	
Retraktilität	neg.	neg.	leicht pos.
		*	**

* 30.11.53: Plasmazellen 1, Normoblaten 0,5 %, Lymphoblasten 0,5 %, Neutrophile: toxische Granulation

** 8. 1.54: Neutrophile: Granula fein, mittelgrob, grob, teils toxisch.
27.11.53: Fibrinogenbestimmung 0,297 % (Doppelanalyse)

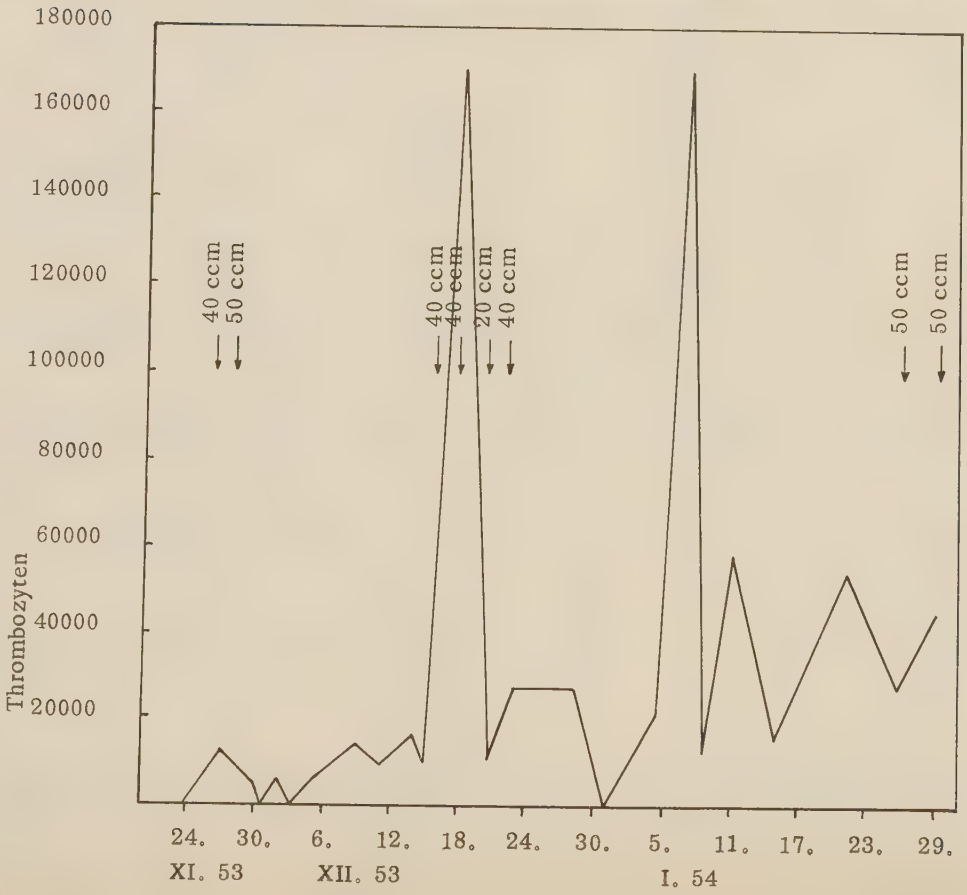
TABELLE III Blutstatus von Peter J., geboren 19. Juni 1953

Blutgruppe 0, Rh +

Datum	Erythrozyten (Mill.) ← Bluttransfusion	Thrombozyten quantitativ		qualitativ
		‰	total:	
24.11.53	3,6			
26.11.53		2	8'200	
27.11.53	← 40 ccm	3	11'400	
29.11.53	← 50 ccm			
30.11.53	4,1	1	4'100	
1.12.53		0		
2.12.53		1	4'200	
3.12.53		0		
5.12.53		1	5'000	
7.12.53		2	8'800	
9.12.53		3	14'400	
11.12.53		2	9'000	Anisozytose, schlechte Granulation
14.12.53	4,7	4	16'000	keine Thromboplatten
15.12.53	4,7	4	9'400	
16.12.53	← 40 ccm			
17.12.53	← 40 ccm			
18.12.53	4,5	35	171'000	Anisozytose, geschwanzte Tr., z.T. schlecht granuliert, keine Thrombopl.
21.12.53	5,0	2	10'000	
21.12.53	← 20 ccm			
23.12.53	4,5	6	27'500	Keine Thromboplatten
23.12.53	← 40 ccm			
28.12.53	4,6	6	27'600	
31.12.53	4,8	0		
4. 1.54	5,0	4	20'500	
6. 1.54	4,7	36	169'000	z.T. schlecht granuliert, keine Thromboplatten
8. 1.54	4,5	26	11'700	Anhäufung v. 3 Thr. Anisozytose
11. 1.54	4,5	13	58'000	
15. 1.54	4,7	3	14'100	Keine Thromboplatten
19. 1.54	4,7	8	37'600	Keine Thromboplatten
22. 1.54	4,8	10	48'000	Keine Thromboplatten
26. 1.54	4,6	6	27'600	Keine Thromboplatten
26. 1.54	← 50 ccm			
29. 1.54	5,5	8	44'000	Keine Thromboplatten
29. 1.54	← 50 ccm			

TABELLE IV

Thrombozytenwerte von Peter J., geb. 19.6.1953 ← =Bluttransfusionen



Im folgenden Fall handelt es sich um die Krankengeschichte des Vetters des Patienten der vorhergehenden Krankengeschichte (Peter J.); es zeigt sich das familiäre Auftreten der Thrombocytenanomalie in diesen zwei Fällen.

2. FALL

a) Krankengeschichte

Stephan B., geb. 26. Januar 1952, eingewiesen am 24. November 1953.

Anamnese nach Angaben der Mutter:

Die Schwangerschaft verlief normal.

Geburt: erfolgte 3 Wochen zu früh (wegen rechtsseitiger Pyelitis der Mutter). Sie verlief ohne Schwierigkeiten. Das Kind schrie sofort, es war weder cyanotisch noch weiss.

Geburtsgewicht 3300 gr.

Ernährung: Die Mutter konnte das Kind während 3 Monaten an der Brust ernähren. Dann bekam es Pelargon und Galactina, Haferschleimschoppen, etwas später auch Mehlsuppe im Schoppen. Mit ca. 4 Monaten Gemüseschoppen, dazu Säfte von Früchten, Rüben und Tomaten. Langsamer Uebergang auf Löffelfütterung. Seit 14 Monaten isst es mit dem Löffel allein. Isst mit den Eltern, was diese essen und ferner Leber, Rüben, Eigelb.

Entwicklung: bisher normal, unauffällig. Das Kind konnte mit 6 Monaten sitzen, mit 8 stehen, mit 11 gehen. In der letzten Zeit hat es mit Sprechen begonnen. Die ersten Zähne ca. mit 6 Monaten.

Frühere Krankheiten: 2-3 Tage nach der Geburt fiel der Mutter die gelbe Farbe des Säuglings auf, sie sei bald wieder vergangen. [illegible] März 1953 eine leichte Grippe, anschliessend eine leichte Pneumonie.

Jetziges Leiden: Ungefähr im März 1953 fing das Kind zu laufen an und stiess wegen seiner Lebhaftigkeit oft an. Besonders nach der Pneumonie fiel es auf, dass grössere und kleinere blaue Flecken auftraten, die nicht allein auf die Traumata zurückzuführen waren. Der Arzt wurde deshalb aufgesucht und dieser wies das Kind ins Bezirksspital ein. Nach 4 Wochen wurde der Patient entlassen, aber es bildeten sich neue blaue Flecken, oft zahlreich und sehr gross. Dazu gesellte sich ein Ausschlag, besonders im Bereiche des Bauches und der unteren Extremitäten. Die einzelnen Flecken des Ausschlages hätten meist eine kleine, wasserhelle Blase aufgewiesen. Das Kind wurde wieder hospitalisiert, dieses Mal während 12 Tagen. Dort habe man Transfusionen mit väterlichem Blute gemacht, sowie Synkavit als Injektionen und Tabletten verabreicht

Familienanamnese: Ein Bruder, geb. im Juni 1953, nach normaler Schwangerschaft und Geburt, starb im Alter von 4 Monaten. Er habe dieselben roten und blauen

Flecken an Händen und Füssen wie sein Bruder gehabt; es sei dann Fieber aufgetreten und das Kind sei in der Folge schnell gestorben.

Sein Blut wurde nie untersucht.

Die Mutter gesund, angeblich nie krank gewesen.

Vater ebenfalls gesund, habe hie und da banale Infekte gehabt.

Eltern der Mutter: Sie hatten 10 Kinder, 5 davon bereits gestorben, auch an "irgend welchen Blutkrankheiten", wie die Mutter des Patienten aussagte. Von ihren 5 lebenden Geschwistern ist eine Schwester verheiratet und ihr einziges Kind leidet ebenfalls an einer Blutkrankheit, weshalb es am gleichen Tage wie dieser Patient ins Jennerspital aufgenommen wird. (Siehe vorangehende Krankengeschichte.)

Eltern des Vaters: Sie sind der Mutter des Patienten nicht näher bekannt, sollen noch am Leben sein.

(Stammbaum des Stephan B., gleich dem des Peter J.; Tabelle I)

Status praesens: 1 und 10/12 Jahr alter, heftig schreiender, zappelnder und sich wehrender Knabe, der aus voller Kehle schreit und heftig an seinem Lutscher kaut. Sein Körperbau ist proportioniert und seinem Alter entsprechend. Im Unterbauche, sowie im Bereiche der unteren Extremitäten weist er zahlreiche, kleinere und grössere, teils von Borken belegte, teils blutende blauviolette Stellen auf.

Körpermasse:		Soll:
Gewicht	12,3 kg	11,2 kg
Länge	84 cm	84 cm
Kopfumfang	46 cm	47 cm
Brustumfang	50 cm	50 cm
Umfang li Handgelenk	11 cm	

Haut: Turgor und Elastizität normal, subcutanes Fettgewebe mässig reichlich entwickelt. Keine Akrocyanose. Im Bereiche des Stammes, insbesondere des Unterbauches und zunehmend auch an den unteren Extremitäten zahlreiche, punktförmige, bis zu 2 cm im Durchmesser messende, teils rundliche, teils polycyclisch begrenzte, seltener strichförmige, nicht erhabene Flecken. Sie sind nicht wegdrückbar und sind indolent. Zahlreiche dieser Flecken sind aufgekratzt und blutend, andere von Schorfen bedeckt.

Nägel: normal geformt.

Haare: ziemlich dicht stehend, gerade, hellblond, ohne Parasiten und ohne Anomalien.

Temperatur: subfebril.

Schilddrüse: normal gross, ohne Knoten, ziemlich gut palpabel.

Lymphknoten: im Bereiche der Inguinalfalten erbsengross, sonst überall kleiner, weich, gut verschieblich, indolent.

Skelett: ohne pathologische Befunde.
Herz: nicht vergrössert. Herztöne rein, normal akzentuiert, Frequenz 106. Keine patholog. Geräusche. Puls regelmässig, gut gefüllt, normal ablaufend.
Lungen: bei der physikalischen Untersuchung ohne abnormen Befund.
Abdomen: weich, überall gut eindrückbar. indolent auf Druck und Entlastung.
Nierenlogen frei.
Milz knapp am li Rippenbogen palpabel.
Leber nicht vergrössert.
Genitale: Testes beidseits descendiert.
Nervensystem: ohne pathologische Befunde.
Augen, Nase, Ohren und Mundhöhle: zeigen keine abnormen Veränderungen.
Rachen: Tonsillen gross, ziemlich stark zerklüftet, ohne sichtbare Pfröpfe, ohne Belag.
Spezielle Untersuchungen:
Urin: Eiweiss in geringer Spur.
Stuhl: ohne Befund.

Die Blutstaten des Patienten, bis zu seiner Entlassung aus dem Jennerspital sind in Tabellen V und VI aufgeführt.

b) Verlauf der Krankheit und Behandlung

Seit dem Eintritt des Patienten ins Spital am 25.XI.53, verbesserte sich sein Allgemeinzustand und er nahm schnell an Gewicht zu, die Blutungen verblassten und es traten keine neuen auf.

Die Behandlung bestand in: Folbal, Arovit, Rutorbin und Cortison. Nach vier Vollbluttransfusionen von 2 Mal 40 ccm, am 10. und 14.XII.53, 20 ccm am 18.XII.53 und 50 ccm am 30.XII.53, stiegen die Thrombozyten von 5'000 auf 53'000 an (Tab. VI und VII).

Am 1.I.54 erkrankte der Patient an Varizellen, wobei die Bläschen, wegen der haemorrhagischen Diathese des Kindes, teilweise Blutungen aufwiesen. Therapeutisch bekam der Patient: Trisulfanylsirup, Penicillin, Irgapyrinsuppositorien, Antistinetten, Redoxon, lokal Sterosanpuder, Pelsanobäder und, wegen einer starken Blepharitis, Penicillin-Augensalbe. Das Cortison wurde abgesetzt. Am 11.I.54 war der Befund im Bereiche der Haut bereits ganz diskret geworden, nur an der behaarten Kopfhaut fanden sich noch bis zum 27.I.54 zahlreiche Effloreszenzen, von dunkelroter bis schwarzer Farbe. Der Allgemeinzustand besserte sich zusehends wieder. Am 31.I.54 nahmen die Eltern das Kind aus dem Spital

TABELLE V

Blutstatus von Stephan B., geboren 26. Januar 1952
Blutgruppe A, Rh +

Datum:	24.11.53	2 1.54	8. 1.54
Haemoglobin (Sahli) %	104	115	108
Färbeindex	1,04	1,08	1,05
Leukozyten	13'600	10'700	
Neutro-Stabk.	1	2	
Eosinophile	3,5	0	
Basophile	0	0	
Lymphozyten	38	16	
Monozyten	5	8	

Datum:	24.11.53	2.12.53	14.12.53	23.12.53	28.12.53	8. 1.54	13. 1.54	28. 1.54
Blutungszeit (Duke)	mehr als 15'	mehr als 15'	12'	10'	15'	15'	mehr als 15'	mehr als 15'
Gerinnungszeit	9'	4'	6'30"	6'	5'	7'	6'	6'
Prothrombinzeit	19'							
Retraktilität	nach 2 h geringe Spur	neg.	neg.	neg.	Spur	neg.	neg.	neg.

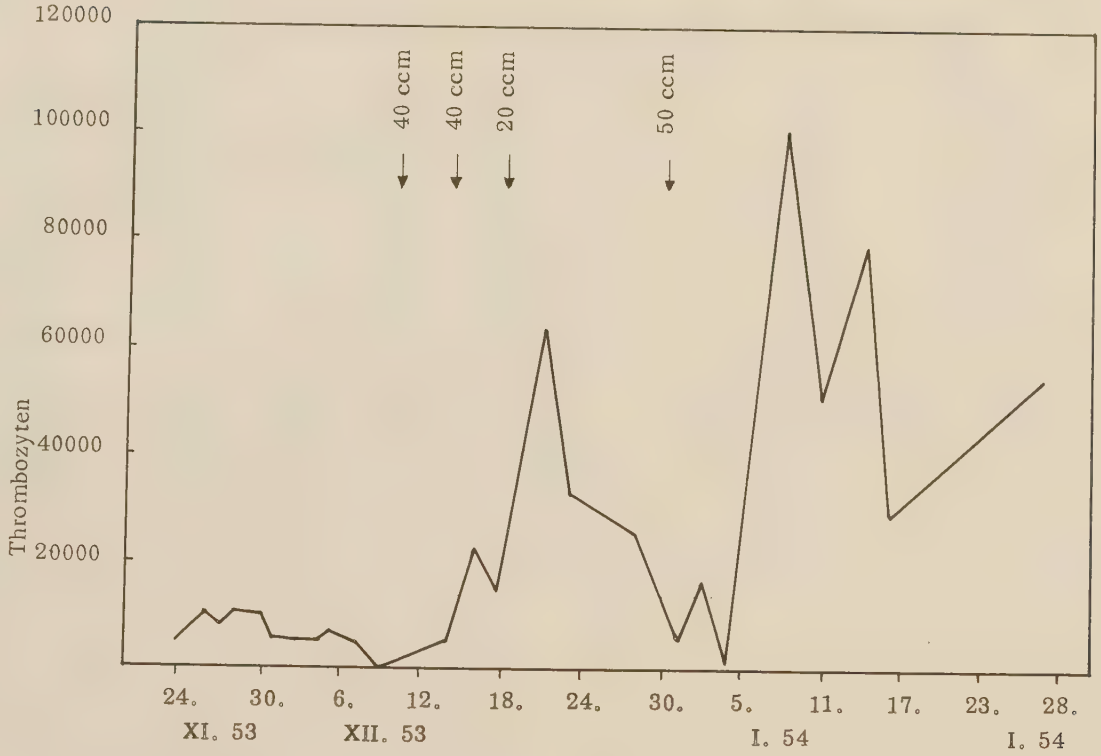
TABELLE VI Blutstatus von Stephan B., geboren 26. Januar 1952
Blutgruppe A, Rh +

Datum	Erythrozyten (Mill.) ← Bluttransfusion	Thrombozyten quantitativ ‰	Thrombozyten quantitativ total:	Thrombozyten qualitativ
24.11.53	5,0	1	5'000	Keine Thromboplatten, Thrombozyten nicht beurteilbar
26.11.53		2	9'600	Kleine Formen, Granulation schlecht, keine Thromboplasten
27.11.53		2	9'000	
28.11.53		2	9'400	
30.11.53		2	9'600	
1.12.53		1	4'800	
2.12.53		Zwei Thrombozyten im Ausstich vorhanden. Keine Thromoplatten		
3.12.53		1	4'500	
4.12.53		1	4'600	
5.12.53		1	5'600	
7.12.53		1	4'700	
9.12.53		0		Vereinzelt im Präparat
10.12.53	← 40 ccm			
11.12.53		2 Thrombozyten im ganzen Präparat, Morphologie nicht beurteilbar		
14.12.53	← 40 ccm	1	5'200	Morphologie nicht beurteilbar
16.12.53		4	22'400	Keine Thromboplatten
18.12.53	← 20 ccm	3	14'000	
21.12.53		14	64'000	Keine Thromboplatten
23.12.53		6	32'400	Keine Thromboplatten
28.12.53		5	24'000	Keine Thromboplatten
30.12.53	← 50 ccm			
31.12.53		1	5'000	Keine Thromboplatten
2. 1.54		3	15'600	
4. 1.54	5,2	0		
6. 1.54		12	51'000	Anisozytose, keine Thromboplatten
8. 1.54	5,1	20	101'000	Anisozytose, keine Thromboplatten
11. 1.54		11	50'600	Anisozytose, keine Thromboplatten
13. 1.54		20	80'000	Anisozytose, keine Thromboplatten
14. 1.54	4,0			
16. 1.54		8	28'000	Keine Thromboplatten
28. 1.54		10	53'000	Keine Thromboplatten

TABELLE VII

Thrombozytenwerte von Stephan B. geb. 26. Januar 1952

← = Bluttransfusion



3. FALL

a) Krankengeschichte

Andreas B., geb. 20. Mai 1952, eingewiesen am 21. November 1953.

Anamnese nach Angaben der Mutter:

Geburtsverhältnisse: Es war die 3 Schwangerschaft; 1948 Abort Mens. III; 1949 Sectio wegen vorzeitiger Lösung der Placenta ohne Blutung, starke Schmerzen, stand unter Mo , Hb sank auf 45 %. Kind konnte nicht erhalten werden. Anschliessend noch Beinthrombose, Lungenentzündung, Pleuritis.

Die 3 Schwangerschaft war seit dem 3 Monat in Kontrolle, die Mutter beachtete strenge Diät. Schwangerschaftsneuritis. Geburt: 1 Woche vor errechnetem Termin. Sectio wegen Praeeklampsie, (Kopfschmerzen, Amaurose, Anurie). Eingriff gut überstanden.

Kind wies kleine Missbildung am äusseren Genitale auf, soll sonst normal entwickelt gewesen sein.

Geburtsgewicht: 2900 gr, 48 cm lang. Trank gut, schrie kräftig. Leichter Icterus neonatorum.

Ernährung: Künstlich, mit Kondensmilch - Reisschleim, dann Pelargon. Ernährte sich gut, keine wesentlichen Verdauungsstörungen; Gemüse, Früchtesaft und Brei zur üblichen Zeit. Mit 1 Jahr gemischte Kost ab Tisch und zusätzlich Kuhmilch.

Entwicklung: Sitzen mit 8, Stehen mit 10. Gehen erst mit 16 Monaten. Erste Zähne mit 5 Monaten. Nässt nachts noch ein. Spricht schon.

Frühere Krankheiten: als Säugling Exanthema subitum. Im Mai 1953 Angina mit starker Halsdrüsenschwellung, hatte mehrere Tage hohes Fieber. Hie und da Katarrh und Husten. Hatte Nabelbruch, Leistenbruch und Hydrocele. Durch konservative Massnahmen abgeheilt. Am 30.10.53 mit B.C.G. geimpft.

Jetziges Leiden: im September katarrhalischer Infekt, mit Husten, Rhinitis, ohne Fieber. Am 19.11.53 bemerkte die Mutter erstmals eine Blutbeule am Kopfe (Stirne). Glaubte, dass Kind habe sich angeschlagen, bemerkte dann aber auch am Stamm und den Extremitäten kleine bis mittlere Blutungen, die am folgenden Tage an Zahl zunahmen, auch an den Schleimhäuten, hatte morgens etwas Blut auf dem Kopfkissen. Kein Nasenbluten, kein Erbrechen, kein Blut im Stuhl, Urin hell. Klagte nicht über Schmerzen, Gelenke alle frei, hatte normal Appetit. War lustig. Schlaf gut.

Familienanamnese: Eltern gesund. Mutter bemerkte jedoch, dass bei ihr recht schnell blaue Flecken auftraten, schon als Kind. Aber nie grössere Blutung. Monatsregel normal. Grossvater ms und Grossvater vs seien Brüder. Auf Seite der Grossmutter ms waren elf Geschwister, davon hatten auch von 3 Brüdern je ein Sohn Blutungsübel, (einer davon, Eduard B., wurde in den 30er Jahren im Jennerspital wegen eines haemolytischen Ikterus behandelt). (Tab. VIII).

Status praesens: 18 Monate alter, weinerlicher, zwängender Knabe, in gutem Ernährungszustand und befriedigendem Allgemeinzustand. Sieht nicht stark ausgeblutet aus. An der Stirne mehrere Blutbeulen, bis fünffrankenstückgross, blau bis schon bräunlich grünlich verfärbt. Weitere grössere Blutflecken, blaurötlich bis grünlich verfärbt, finden sich am Rücken, bes. über den Knochenvorsprüngen. Ferner zahlreiche Petechien, violettrot und rote Ekchymosen über den Stamm und die Extremitäten verteilt, besonders in Körperfalten; Haut im übrigen dermatologisch rein, warm, feucht. Schleimhäute der Mundhöhle gut durchblutet, an der Wangenschleimhaut und am weichen Gaumen mehrere kleine schwarz-rote submoköse Blutungen.

Körpermasse:		Soll:
Gewicht	10,6 kg	11,1 kg
Länge	81 cm	81 cm
Kopfumfang	50 cm	48 cm
Brustumfang	50 cm	49 cm
Bauchumfang	47 cm	
Umfang li Handgelenk	11 cm	

Haut: siehe oben.

Nägel: nicht dystrophisch.

Haare und Behaarung: ohne pathologischen Befund.

Temperatur: afebril.

Schilddrüse: nicht vergrössert.

Lymphdrüsen: inguinal li und axillär je eine kleine reiskorn- bis linsengrosse Drüse. Subangulär li fast mandelgrosse Drüse, indolent, nicht sehr derb.

Skelett: Wirbelsäule gerade; kein Rosenkranz; Fontanelle gut fingerkuppengross, bereits verknöchert.

Herz: Töne rein, kein Geräusch.

Lungen: reines Vesikuläratmen.

Abdomen: weich, keine Abdominalschmerzen.
Leber und Milz lassen sich wegen dauerndem Schreien nicht abgrenzen.

Genitale: geteiltes Scrotum mit je einem Testikel, Hypospadie. Harnröhrenausgang ist an der Peniswurzel.

Nervensystem: Reflexe seitengleich auslösbar.

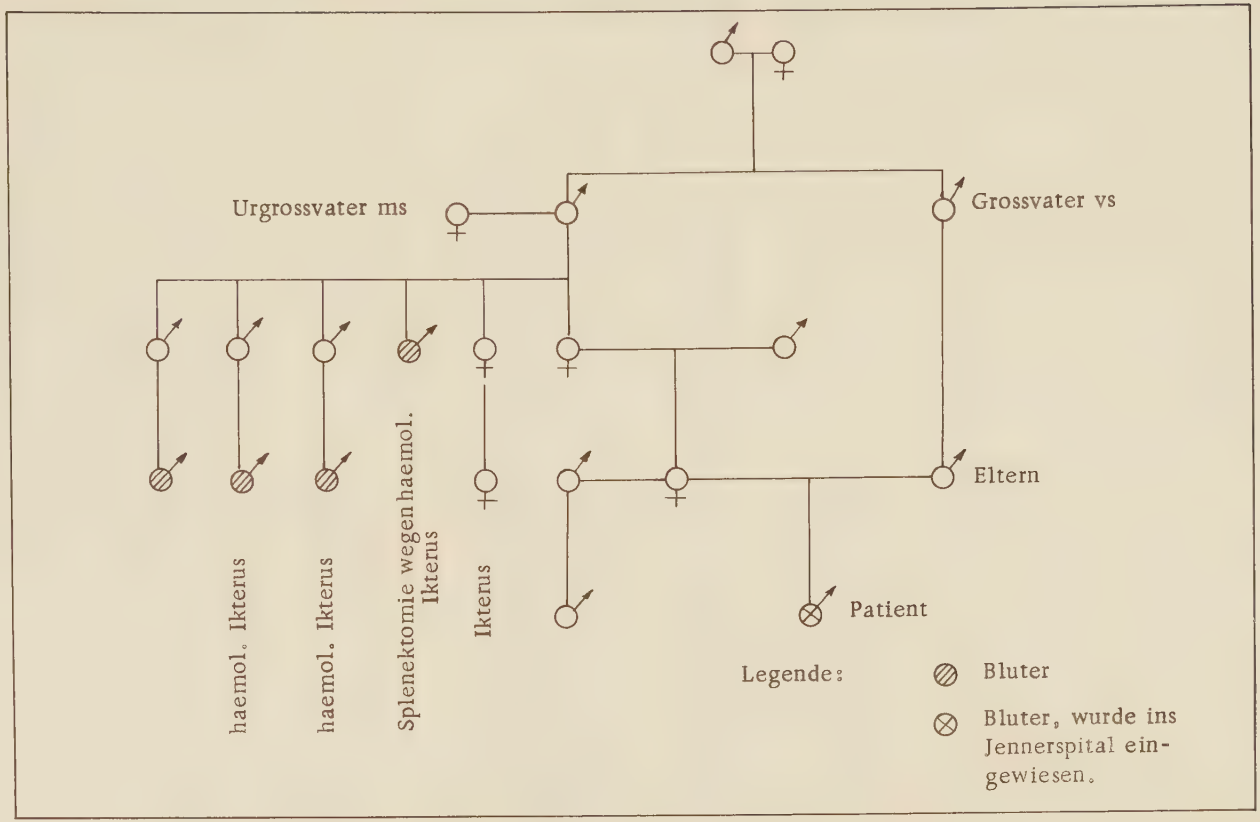
Augen, Nase, Ohren: zeigen keine abnorme Veränderung, keine Blutungen sichtbar.

Mundhöhle: Zähne, Schleimhautblutungen siehe oben. Kleine intramurale Tonsillen.

Bezüglich der Blutstaten wird auf Tabellen IX und X verwiesen.

TABELLE VIII

Stammbaum von Andreas B., geboren 20. Mai 1952



b) Verlauf der Krankheit und Behandlung

Die Therapie wurde eingeleitet mit Folbaltabletten, Calcium und Cortison, ausserdem mit Rutorbin, Redoxon und Arovit. Am 23.XI.53 blutete der Patient mehrmals aus der Nase, so dass mit Strychnongaze gestopft werden musste. Aus dem Fingerstich für die Blutanalyse blutete es lange weiter. Als der Knabe während der Besuchszeit schrie und zwängte, entstanden neue punktförmige Blutungen im Gesicht. Am 28.XI.53 wiederholte sich das Nasenbluten, doch sistierte es bald. Am 1.XII.53 hatte der Patient eine Körpertemperatur von 38°, aber schon am folgenden Tag war das Kind wieder fieberfrei. Es entstanden weitere Blutflecken am Stamm, ein Blutfleck auf der Nase und am li. Oberschenkel. Zwei Bluttransfusionen von 50 ccm, am 3. und 12.XII.53, wurden ohne Nebenreaktion vertragen und die Thrombozytenwerte stiegen sofort von 3500 auf 4600 an, und nach zwei weiteren Bluttransfusionen zu je 55 und 50 ccm, am 9. und 11.XII.53, ergab die Thrombozytenzählung einen Wert von 61'000. (Tab. X, XI). Am 9.XII.53 hustete der Patient etwas im Rahmen einer Saalinfektion. Die Blutflecke verschwanden restlos, bis auf die der Stirn. Wegen trockener, leicht schuppender, teilweise erythematöser Haut wurde am 8.I.54 mit Linacidinsalbe und -tropfen, Borvaseline, Pelsanobad behandelt.

Leicht subfebrile Temperaturen und eine geringgradige Rötung des Rachens veranlasste zur Untersuchung des Rachenabstriches, welche ergab: haemolytische Streptokokken (nicht Gruppe A), fusiforme Stäbchen, Leptotrix, vergrünende Streptokokken.

Die Therapie mit Cortison und Arovit wurde am 11.I.54 abgesetzt. Am 15.I.54 entstand auf traumatischer Basis ein kleiner, blauer Fleck auf der re Wange. Das Allgemeinbefinden war immer gut. Am 19.I.54 wurde das Kind nach Hause entlassen. Die Thrombozytenwerte waren bis auf 270'000 gestiegen.

TABELLE IX Blutstatus von Andreas B., geboren 20. Mai 1952
Blutgruppe 0, Rh +

Datum:	21.22.53	7.12.53
Haemoglobin (Sahli) %	91	95
Färbindex	1,2	1,03
Leukozyten	6500	5300
Neutro-Stabk.	1	2
Neutro-Segmentk.	43,5	41,5
Eosinophile	4	0
Basophile	0	0
Lymphozyten	51	49,5
Monozyten	10	6
Plasmazellen	0,5	1

Datum:	21.11.53	4.12.53	18.12.53	6. I.54	19. I.54
Blutungszeit (Duke)	unbest. verlängert	über 15'	6'15"	2'30"	3'30"
Gerinnungszeit	6'	8'	7'30"	9'	8'30"
Prothrombinzeit				20'	
Retraktilität	neg.	leicht pos.			pos. normal

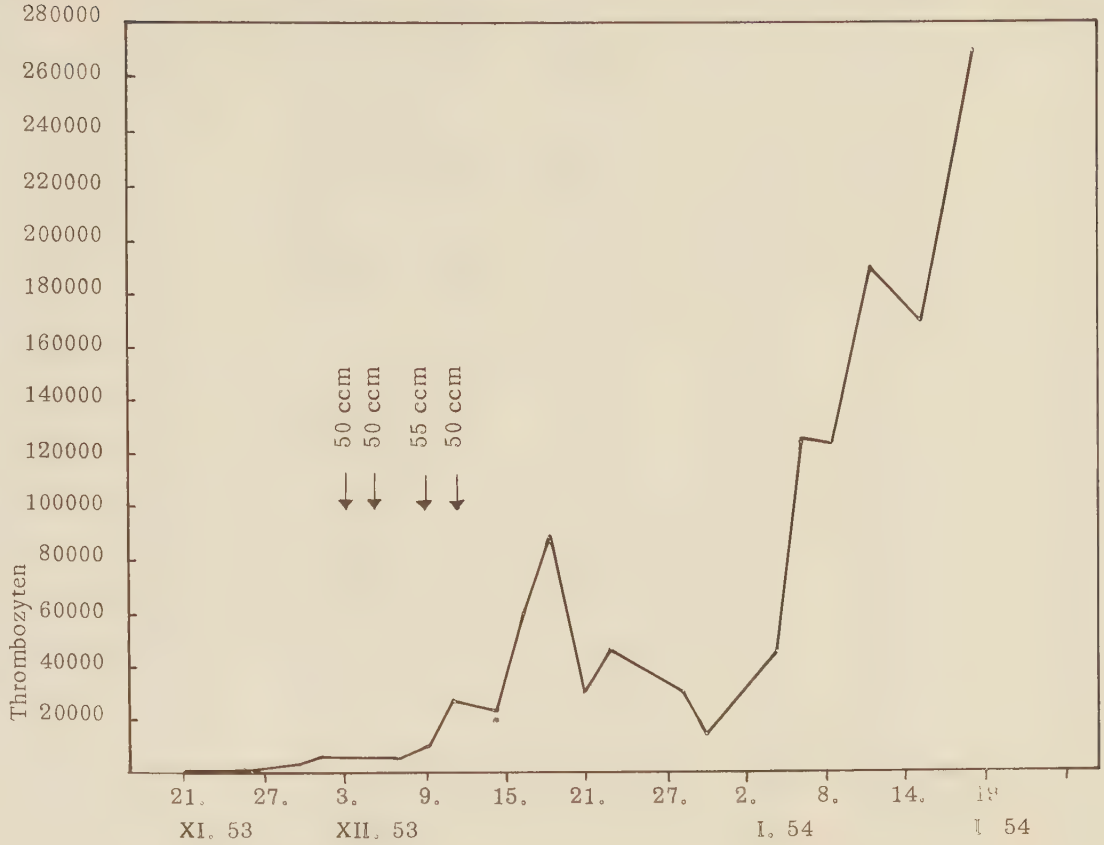
TABELLE X Blutstatus von Andreas B., geboren 20. Mai 1952
Blutgruppe 0, Rh +

Datum	Erythrozyten (Mill.) ← Bluttransfusion	Thrombozyten quantitativ ‰	Thrombozyten quantitativ total:	Thrombozyten qualitativ
21.11.53	3,7	0		
23.11.53	3,8/Hb 73 % FI 0,95			
26.11.53	3,5	0		
30.11.53		1	3'500	Keine Thromboplatten
2.12.53		Im ganzen Präparat wurden 2 gefunden		schlecht granuliert
3.12.53	← 50 ccm			
4.12.53	4,7/Hb 89 % FI 0,94	1	4'700	sehr gross schlecht granuliert
5.12.53	← 50 ccm			
7.12.53	4,6	1	4'600	
9.12.53	3,5 ← 55 ccm	3	10'500	Anisozytose
11.12.53	4,3 ← 50 ccm	6	25'800	starke Anisozytose
14.12.53	4,8	5	24'000	Keine Thromboplatten
16.12.53	4,7	13	61'100	
18.12.53	4,7	19	89'300	Anisozytose, schlecht granuliert
21.12.53	4,9	6	29'400	Keine Thromboplatten
23.12.53	4,2	11	46'200	Keine Thromboplatten
28.12.53	4,8	6	28'800	Kleine Gruppen, 1 Makroplättchen stark vakuolisiert
30.12.53	3,8	4	15'200	vereinzelte, kleine Thromboplatten
4. 1.54	4,4	10	44'000	teils vakuolisiert und
6. 1.54	3,9	32	124'800	schlecht granuliert
8. 1.54	4,4	28	123'200	Anisozytose; teils schwach granuliert u. vakuolisiert, keine Thromboplatten
11. 1.54	4,1	46	188'000	Kleine Thromboplatten, teils vakuolisiert, leichte Anisozytose
15. 1.54	4,7	36	169'000	Keine Thromboplatten, Anhäufungen v. 3 Thr. Anisozytose, Poikilozytose, schlechte Granulation
19. 1.54	5,0	54	270'000	leichte Anisozytose, Thromboplatten vorh.

TABELLE XI

Thrombozytenwerte von Andreas B., geboren 20. Mai 1952

◀—— = Bluttransfusionen



III. ZUSAMMENFASSUNG

Eine Uebersicht gibt die jetzigen Auffassungen der essentiellen Thrombopenie.

Es werden die Fälle von drei männlichen Kleinkindern mit einer essentiellen Thrombopenie dargestellt, wobei das Auftreten von "Blutern" in den Familienanamnesen auf ein hereditäres Blutungsübel schliessen lässt.

Im einzelnen zeigte sich:

1. Fall:

Der Patient Peter J. wurde wegen einer Rhinopharyngitis und mit einer Dermatitis seborrhoides ins Jennerspital eingewiesen, es trat jedoch im Verlaufe seines 68-tägigen Spitalaufenthaltes das Blutungsübel in den Vordergrund. Dieses manifestierte sich durch zahlreiche petechiale Blutungen, die über den ganzen Körper verstreut waren. Die Blutungszeit war verlängert, die Gerinnungszeit normal, die Prothrombinzeit ebenfalls normal, die Retraktilität blieb meistens aus. Die Thrombozyten waren immer vermindert, wiesen eine Anisozytose und schlechte Granulation auf, sie bildeten keine Thromboplatten.

Die angewandte Therapie bestand in Gaben von Folbal, Cortison (die Rhinitis wurde mit Nasentropfen, Streptomycin und Penicillin behandelt). Bevor eine zweite Serie von Bluttransfusionen durchgeführt werden konnte, verliess der Patient das Spital.

Aus der Anamnese ist zu ersehen, dass beim 3 Wochen alten Säugling blutige Stühle aufgetreten waren. (Während seines Spitalaufenthaltes blieb die Benzidinprobe negativ.) Es hatte 3 Schübe von petechialen Hautblutungen durchgemacht; es traten nie Schleimhautblutungen auf. Im Alter von 3 Monaten hatte es einen fieberhaften Durchfall und anschliessend Varizellen. In der Familienanamnese wiesen 2 Brüder der Mutter und zwei männliche Kinder einer Schwester der Mutter haemorrhagische Diathesen auf.

2. Fall:

Abgesehen vom Blutungsübel verhielt sich der 1 und 10/12 Monate alte Patient Stephan B. klinisch unauffällig. Punktförmige Blutungen waren hauptsächlich an der Haut, im Bereiche des Unterbauches und der unteren Extremitäten vorhanden. Auch bei ihm waren keine Schleimhautblutungen zu sehen. Im Blutbild zeigte sich eine hochgradige Thrombopenie, mit Anisozytose und schlechter Granulation der Blutplättchen; Thromboplatten fehlten. Die Blutungszeit normal und die Retraktilität negativ. Die Kapillarresistenz-Prüfungen waren positiv.

Da die Familie zahlreiche Fälle von Blutungsübeln in der Anamnese aufwies, wurde die Diagnose einer hereditären, essentiellen Thrombopenie gestellt. Während des

Spitalaufenthaltes erkrankte der Patient an Varizellen, die komplikationslos abheilten. Danach stieg die Plättchenzahl an, es war jedoch weiterhin eine Anisozytose und schlechte Granulation der Thrombozyten vorhanden und es waren keine Thromboplatten auffindbar. Auf Wunsch der Eltern wurde der Patient nach 68-tägiger Spitalbehandlung entlassen.

Die Behandlung bestand in Gaben von Cortison, Folbal, Arovit, Rutorbin, ferner auch kleine Bluttransfusionen zur Anregung der Plättchenbildung.

3. Fall:

Beim Eintritt wies der 6 Monate alte Patient Andreas B. zahlreiche Petechien und Ekchymosen über den ganzen Körper verstreut auf; auch hatte er einige kleine Schleimhautblutungen im Munde. Das Allgemeinbefinden des Säuglings war gut. Die einzelnen Organe erschienen ohne krankhafte Veränderung, ausser einer Missbildung des äusseren Genitales.

Nach der Familienanamnese und dem Verlauf der Krankheit zu urteilen, handelte es sich auch hier um eine hereditäre, essentielle Thrombopenie.

Das Blutbild zeigte ein vollständiges Fehlen der Thrombizyten. Der Gerinnungsstatus wies eine unbestimmbar verlängerte Blutungszeit auf, weiterhin eine normale Gerinnungszeit, normale Prothrombinzeit und ein Ausbleiben der Retraktilität. Während des zweimonatigen Spitalaufenthaltes waren die Thrombozyten nur in niedriger Zahl oder gar nicht vorhanden. Es traten in den ersten Tagen im Spital Blutungen an Nase und Augenlidern auf, am Gesicht in Form von Petechien. Später entstanden kleinere Blutungen auf traumatischer Basis.

Die Therapie bestand in der Verabreichung von Cortison, Folbal, Calciumsirup, Rutorbin und Redoxon. (Eine Pityriasis simplex heilte mit Pelsanobädern, Linacidintropfen und Borsalbe ab). Auf Bluttransfusionen hin erfolgte ein rascher Anstieg der Plättchenzahl, auch normalisierten sich die Blutungszeit und die Gerinnung, die Retraktilität wurde positiv. Der Verlauf war gutartig, innerhalb von 59 Tagen verschwanden alle Symptome und seither trat kein Rückfall auf.

Es ist auffällig, dass alle 3 Kinder der beschriebenen Fälle, sowohl wie deren Verwandte mit einer haemorrhagischen Diathese, männlichen Geschlechts waren.

Ich möchte zum Abschluss Herrn Prof. Glanzmann herzlich danken, dass er mit bei dieser Arbeit mit freundlichem Rat und Ermunterung zur Seite gestanden hat.

LITERATURVERZEICHNIS

Akeirén Y., Reinaud T.: Acta Med. Scandinav. (supp. 246), 281, 1951.

Alejander B., de Vries A.: Blood 4: 747, 1949.

Alejander B., Landwehr G.: EN. Engl. J. Med. 241: 965, Dec. 15, 1949.

Allen J.G., Moulder P.V., Elghammer R.M.: Haematologica 34: 473, Oct.1949.

Behrend M., Behrend A., Brylawski M., Woldow I.: J. Int. Coll. Surg. 15: 176, Feb., 51.

Bethell F.H.: Tr. A. Am. Physician 64: 199, 1951.

Bluestone S., Maslow H.: Pediatrics 4: 620, Nov. 1949.

Boyette D.P.: South. M.J. 44: 70, Jan., 1951.

Burgstedt H.: Zeitschrift f. Kinderheilkunde 68: 15, 1950.

Bruna F.: Boll. d'ocul. 28: 41, Jan. 1949.

Byrne R.V.: Am. J. Surg. 79: 446, March, 1950.

Colucci C.F.: La Riforma medica 65: 829, Juli 28. 1951.

Creveld S., Paulssen M.: Lancet 2: 242, Aug. 11. 1951.

Cruz W.O., da Silva E.M.: Brit. J. Pharmacol. 4: 132, June, 1949.

Damianovich J.: Arch. argent. de pediatria 32: 119, Aug. 1949.

Dupin M.M.: Bull. Soc. path. exot. 43: 526, 1950.

Evans R.S., Liu C.K.: A.M.A. Arch. Int. Med. 88: 503, Oct., 1951.

Fortunato F.: Clin. pediat. 32: 521, Oct. 1950.

Frank E.: Exper. Med. & Surg. 8: 113, May - Nov., 1950.

Freeman G.: Science 114: 527, Nov. 16, 1951.

Girdwood R.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 72: 192, Oct., 1949.

Glanzmann E.: Archiv f. Kinderheilkunde 141 - 191, 1951

Einführung in die Kinderheilkunde, 3. Aufl. Springer-Wien, 1949.

Jahrbuch f. Kinderh. 88: Bd. 1, p. 113, 1918.

Gregerson N.F.: Acta Med. Scandinav., supp. 234, p. 136, 1949.

Grifoni V., Mariononi U.: Folia endocrinolog. 3: 789, Dec. 1950.

Gruber S., Redner B., Kogut B.: N.Y.J. Med. 51: 649, March 1, 51.

Guichard A.: Sang. 20: 434, 1949.

Harrington W.J.: J. Lab. & Clin. Med. 38: 1, July, 1951.

Heinild S., Lindgren M.L.: Acta pediatr. (supp. 77), 149, 1949.

Hirsch E., Favre-Gilly J., Dameshek W.: Blood 5, Juni 50.

Hirsch E., Dameshek W.: A.M.A. Arch. Int. Med. 88: 701, Dec. 1951.

Hoffmann K.F.: Med. Monatschr. 4: 624, Aug. 1950.

Horany M.: Acta Med. Scandinav. 140: 140, 1951.

Jesinski B.: Acta haemat. 2: 145, 1949.

Johnson F.T.: U.S. Army Forces M.J. 1: 553, May, 1950.

Keskulas A.A.: Blood 6: 945, Oct. 1951.

Kissmeyer-Nielsen F., Flemming: Acta Med. Scandinav. 137: 367, 50.
La Driere R.J.: South M.J.: 44: 355, April 1951.
Litchfield H.: J. Pediat. 37: 94, July, 1950.
Lévy-Solal, Pretti-Ottolenghi: Vull. Assoc. gynéc. et obst. 2: 28, 1950.
Marx R., Bayerle H.: Aerztl. Forsch. 4: 250, Mai 10, 1950.
McAlenney P., Kristan J.: Am. J. Dis. Child. 78: 401, Sept., 1949.
Mafarlane R.G.: Med. Illustr. 3: 153, April 1949.
Morris D.: Proc. Roy, Soc. of Med. (37) 43: 832, Mai 12, 1950.
Navarro A., Améndola D.R.: Prensa méd. arg. 37: 2113, Sept. 8, 50.
de Nicola P.: Schweiz. med. Wochenschr. 79: 1146, Dec. 3, 1949.
Ottariani, P.: Giorn. It. d. Dermatol. e Sifil. 91: 220, Mai-Juni 1950.
Plum P.: Acta paediat. 38: 526, 1949.
Puccini C.: Arch. "de Vicchi" anat. pat. 14: 1123, 1950.
Quick A.J., Shanberge J., Stefanini F.: J. Lab. & Clin. Med. 34: 761, Juni 1949.
Quick A.J., Stefanini M.: Am. J. Physiol. 160: 572, März 1950.
Rosenthal N., Vogel P., Lee S., Lipray J.: J. Mt. Sinai Hosp. 17: 1008, März-Apr. 1951.
Shipton E.A.: M.J. Australia 2: 512, Sept. 30, 1950.
Stahlie T.D.: Maandschr. kindergeneesk. 18: 64, 1950.
Stefanini M., Crosby W.H.: Proc. Soc. Ecper. Biol. & Med. 73: 301, Feb. 1950.
Stefanini M., SilverbergJ.H.: Am. J. Clin. Path. 21: 1030, Nov. 51.
Ströbel C.F., Campbell D.C., Hagedorn A.B.: M. Clin. North America.
Ström J.: Thrombop. Purp. im 1. Lebensj. 33: 1027, Juli 1949.
Tagnon H.J.: M. Cli. North America 34: 459, März 1950.
Whitesell F., Snell A.: J. Am. Med. Assoc. 140: 1071, Juli 30, 1949.
Wöhlisch E.: Med. Monatsschr. 3: 812, Nov. 1949.
Wood M.W.W.: Brit. M.J. 1: 799, April 14, 1951.
Yates M.T.: U.S. Armed Forces M.J. 1: 759, Juli 1950.